



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this
office of the application as originally filed which is identified hereunder

申請日：西元 2003 年 09 月 18 日
Application Date

申請案號：092125778
Application No.

申請人：友華生技醫藥股份有限公司
Applicant(s)

局長
Director General

蔡練生

發文日期：西元 2004 年 12 月
Issue Date

發文字號：09321070170
Serial No.

BEST AVAILABLE COPY

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92/25778

※申請日期：92年09月18日

※IPC分類：

壹、發明名稱：

(中) 局部塗抹達全身吸收的歐西布提寧 (oxybutynin) 鹽酸鹽凝膠

(外) _____

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 友華生技醫藥股份有限公司

(外) _____

代表人：(中) 1. 蔡正弘

(外) _____

地 址：(中) 台北市復興南路一段三六八號七樓

(外) _____

國籍：(中英) 中華民國 TAIWAN

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 姜欽治

(外) _____

地 址：(中) 台北市中坡北路十五巷十八號三樓

(外) _____

2. 姓 名：(中) 童浩輝

(外) _____

地 址：(中) 彰化縣芬園鄉民族路三〇三號

(外) _____

肆、聲明事項：

無

伍、中文發明摘要

發明之名稱：局部塗抹達全身吸收的歐西布提寧
(oxybutynin)鹽酸鹽凝膠

本發明係關於一種可供全身吸收之歐西布提寧
(oxybutynin)鹽酸鹽凝膠調和物。此調和物可藉由局部塗
抹而有效地用於治療頻尿及尿失禁等膀胱過動症的症狀，
同時大幅減低歐西布提寧習知劑型令人不適的副作用。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

柒、（一）、本案指定代表圖為：第 1 圖

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種可供全身吸收之歐西布提寧(oxybutynin)鹽酸鹽凝膠調和物。此調和物可藉由局部塗抹而有效地用於治療頻尿及尿失禁等膀胱過動症的症狀，同時大幅減低歐西布提寧習知劑型令人不適的副作用。

【先前技術】

歐西布提寧(即 α -環己基- α -羥基-苯乙酸 4-(二乙基胺基)-2-丁炔酯)係已知可用於治療膀胱過動症之各種症狀(諸如尿急、頻尿、尿失禁等)的藥物，並常用於治療高齡及必須長途旅行之患者。歐西布提寧係為一種拮抗副交感神經作用及抗痙攣的藥物，故可作用於副交感神經系統及膀胱逼尿肌，而達致前述症狀之緩解。

現在已使用的歐西布提寧藥物劑型包括口服及經皮吸收的貼劑兩種。然而，口服的歐西布提寧劑型之生體可用率較低，大部份的藥物被肝臟代謝無法進入血液中。此外，其肝臟代謝物(即 N-desethyl oxybutynin)會使人體產生嚴重口乾、便秘、視力模糊及頭暈等副作用。這些副作用有時甚至會嚴重到使患者停止服藥治療的程度。而且，對高齡或吞嚥有困難的患者而言，亦難以使用口服劑型。

鑑於口服劑型的諸多缺點，經皮吸收的歐西布提寧貼劑因而發展出來。美國專利申請公開案第 2003/0124177 A1 號、美國專利第 6555129 及 6562368 號、以及歐洲專

(2)

利第 1174132 A1 號均揭示此類經皮吸收的歐西布提寧貼劑產品。由皮膚吸收藥物，可直接將藥物送進血液中，而避開肝臟首渡效應(first bypass)，減少因藥品代謝物所引起的副作用，藉此大幅減低歐西布提寧的副作用。惟此類貼劑產品有對皮膚產生刺激性的問題，對需長期使用的患者而言，不僅造成患者使用不便，甚至因難以忍受皮膚的刺激而卸下貼劑，導致治療不彰或無效。

因此，現今仍需要一種可大幅降低副作用，且不會對患者造成刺激而難以持續投與的歐西布提寧劑型。

【發明內容】

本發明人經廣泛而深入的研究，發現一種歐西布提寧鹽酸鹽凝膠調和物，其可經由局部塗抹而達全身性吸收，大幅減低副作用，同時皮膚刺激性亦極低。

本發明提供一種可供全身吸收之歐西布提寧鹽酸鹽凝膠調和物，其包含 0.5-5 重量%之歐西布提寧鹽酸鹽，10-80 重量%之醇類，以及 0.2-2.0 重量%之膠凝劑。

適用之醇類包括乙醇及異丙醇。

適用之膠凝劑包括 Carbomer(一種羧基乙烯基聚合物，包括多種商品，如 Carbopol ETD 2020 等)及 Pemulen TR-1NF(一種丙烯酸酯/丙烯酸 C₁-C₃₀ 烷酯交聯聚合物)，以 Carbomer 較佳。

本發明之歐西布提寧鹽酸鹽凝膠調和物亦可另包含皮膚穿透促進劑，以增進歐西布提寧鹽酸鹽的皮膚穿透作用

(3)

。其用量為 0.5-5.0 重量%。適用的皮膚穿透促進劑包括丙二醇、月桂酸丙二醇酯、肉豆蔻酸異丙酯及乳酸月桂酯，以肉豆蔻酸異丙酯較佳。此外，潤膚劑亦可用於本發明之凝膠調和物中，如丙二醇。

本發明之歐西布提寧鹽酸鹽凝膠調和物具有下列優點：

1.因直接進入血液中而避開肝臟首渡效應，大幅減低歐西布提寧之副作用。

2.有長效的作用，一天只需塗抹一次，使用方便，適合長期使用。

3.適合於高齡或吞嚥有困難的患者使用。

4.對肝臟的影響小，適合於肝機能不良的患者使用。

5.藥物交互作用小，適合於需同時使用多種藥物的患者。

7.皮膚刺激性比貼劑輕微甚多。

【實施方式】

調和物製備實施例及活體外皮膚穿透作用

依下列步驟製備本發明調和物：

1.將丙二醇加入裝有水之容器中。

2.將 Carbopol ETD 2020 緩慢分散於步驟 1 之溶液中。

3.在另一容器中，混合異丙醇及其他成份(請參見下表 1)，直到成為均相。

(4)

4. 將步驟 3 之溶液加入步驟 2 之溶液中，並予良好混合。

5. 將歐西布提寧鹽酸鹽緩慢加入步驟 4 之溶液中，直到成為均相。

6. 以鹼化劑(如 2-胺基-2-甲基-1-異丙醇或二異丙醇胺)將步驟 5 之溶液滴定至 pH 6.5-7.5.。

(5)

表 1：調和物組成及皮膚穿透速率

成份	調和物 1	調和物 2	調和物 3	調和物 4	調和物 5	調和物 6	調和物 7
	(OXY004 -067a)	(OXY004 -067b)	(OXY004 -078c)	(OXY004 -078d)	(OXY004 -079g)	(OXY004 -079h)	(OXY004 -088a)
	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%
蒸餾水	40.0	34.0	38.0	40.0	39.0	39.0	40.0
Carbopol ETD2020	1.0	---	1.0	1.0	1.0	---	1.0
Pemulen TR-1NF	---	1.0	---	---	---	1.0	---
丙二醇	2.0	2.0	4.0	2.0	4.0	2.0	2.0
異丙醇	53.0	53.5	53.0	53.0	50.5	50.5	53.3
肉豆蔻酸異丙酯	1.5	---	1.5	---	5.0	5.0	---
月桂酸丙二醇酯	---	5.0	---	---	---	---	1.5
乳酸月桂酯	---	---	---	1.5	---	---	---
卵磷脂*	---	2.0	---	---	---	---	---
歐西布提寧鹽酸鹽	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
2-胺基-2-甲基-1-異 丙醇	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.2
皮膚穿透速率 [毫克/10 平方公分/天, 平均質+標準偏差 (受 試驗者 n=3)]	0.31±0.09	0.11±0.06	0.21±0.03	0.16±0.07	0.11±0.02	0.10±0.07	0.57±0.06

*卵磷脂係用作乳化劑或增溶劑，以便將月桂酸丙二醇酯以 5%之量溶解於凝膠調和物中。

(6)

藥物動力學試驗

將下表 2 所示組成之本發明凝膠調和物(各含 1%及 3%之歐西布提寧鹽酸鹽)投與受試驗者。

表 2

成份	1%凝膠 % (w/w)	3%凝膠 % (w/w)
水	44.0	40.0
丙二醇	2.0	2.0
Carbopol ETD2020	1.0	1.0
異丙醇	50.0	50.0
月桂酸丙二醇酯	1.0	1.0
歐西布提寧鹽酸鹽	1.0	3.0
二異丙醇胺	1.0	3.0
總和	100.0	100.0
Ph	6.0-7.5	6.0-7.5

將 5 毫克之上述本發明 1%凝膠調和物施加於 3 位男性受試驗者之腹部，另將上述本發明 3%凝膠調和物施加於 3 位女性受試驗者之腹部。圖 1 中顯示投與該等 1%凝膠調和物及 3%凝膠調和物後之歐西布提寧血漿濃度-時間圖。

下表 3 顯示投與單一劑量之習知口服劑型(Ditropan

(7)

XL, 10 毫克, 受試驗者 $n=43$)*與本發明凝膠調和物(受試驗者 $n=3$)之藥物動力學數據。在該表中, C_{max} 為血漿中藥物最高濃度, t_{max} 為達到血漿中藥物最高濃度所需時間, $t_{1/2}$ 為血漿中藥物排出之半衰期, $AUC_{(0-48)}$ 為 0 至 48 小時期間血漿中藥物濃度對時間曲線下的面積, AUC_{inf} 為 0 至無限時期間血漿中藥物濃度對時間曲線下的面積。

表 3

	DITROPAN XL 10 毫克*			1%凝膠	3%凝膠
參數	R-歐西布提寧	S-歐西布提寧	總和	歐西布提寧	歐西布提寧
C_{max} (奈克/毫升)	1.0 ± 0.6	1.8 ± 1.0	2.8	1.41 ± 0.59	3.47 ± 1.39
t_{max} (小時)	12.7 ± 5.4	11.8 ± 5.3	~12	6.67 ± 3.06	4.00
$t_{1/2}$ (小時)	13.2 ± 6.2	12.4 ± 6.1			21.5 ± 0.8
$AUC_{(0-48)}$ (奈克·小時/毫升)	18.4 ± 10.3	34.2 ± 16.9	52.6	21.0 ± 2.7	54.7 ± 8.4
AUC_{inf} (奈克·小時/毫升)	21.3 ± 12.2	39.5 ± 21.2	60.8	33.6 ± 12.9	61.8 ± 9.9

*請參見 Physicians' Desk Reference, p. 2453, 57 Edition, 2003.

由表 3 中之藥物動力學數據可知, 本發明之歐西布提寧鹽酸鹽凝膠調和物可產生與習知口服劑型類似之歐西布

(8)

提寧血漿濃度，因此與習知口服劑型有相似的療效。而本發明凝膠調和物係經皮投與，穿透皮膚直接將歐西布提寧送入血液中，故與習知口服劑型相比，可避開肝臟首渡效應，大幅減低因肝臟代謝物(即 N-desethyl oxybutynin)使人體產生嚴重口乾、便秘、視力模糊及頭暈等的副作用。同時，因為是凝膠產品，故亦較習知貼劑劑型對皮膚所產生刺激性輕微甚多。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示透過人類皮膚投與本發明 1%凝膠調和物(PK1)及 3%凝膠調和物(PK2)後之歐西布提寧血漿濃度-時間圖。

(1)

拾、申請專利範圍

1.一種可供全身吸收之歐西布提寧(oxybutynin)鹽酸鹽凝膠調和物，其包含 0.5-5 重量%之歐西布提寧鹽酸鹽，10-80 重量%之醇類，以及 0.2-2.0 重量%之膠凝劑。

2.如申請專利範圍第 1 項之凝膠調和物，其中該醇類為乙醇或異丙醇。

3.如申請專利範圍第 1 項之凝膠調和物，其中該膠凝劑為 Carbomer(包括 Carbopol ETD 2020)或 Pemulen TR-1NF。

4.如申請專利範圍第 3 項之凝膠調和物，其中該膠凝劑為 Carbopol ETD 2020。

5.如申請專利範圍第 1 項之凝膠調和物，其另包含 0.5-5.0 重量%之皮膚穿透促進劑。

6.如申請專利範圍第 5 項之凝膠調和物，其中該皮膚穿透促進劑為丙二醇、月桂酸丙二醇酯、肉豆蔻酸異丙酯及乳酸月桂酯。

7.如申請專利範圍第 5 項之凝膠調和物，其中該皮膚穿透促進劑為肉豆蔻酸異丙酯。

8.如申請專利範圍第 1 項之凝膠調和物，其另包含潤膚劑。

9.如申請專利範圍第 8 項之凝膠調和物，其中該潤膚劑為丙二醇。

10.如申請專利範圍第 1 項之凝膠調和物，其係用於治療頻尿及尿失禁等膀胱過動症的症狀。

圖 1

